

Ból przewlekły, opioidy przepisywane na receptę i umieralność w Danii: populacyjne badanie kohortowe

Chronic pain, opioid prescriptions, and mortality in Denmark: A population-based cohort study

Pain 155 (2014) 2486-2490

Ola Ekholm ^a, Geana Paula Kurita ^{b,c}, Jette Højsted ^b, Knud Juel ^a, Per Sjøgren ^{c,d}

^a National Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Copenhagen, Denmark

^b Multidisciplinary Pain Centre, Department of Neuroanaesthesiology, Rigshospitalet Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

^c Section of Palliative Medicine, Department of Oncology, Rigshospitalet Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

^d Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

ABSTRACT: This study aimed to investigate the risk of death, development of cancer, and hospital inpatient admissions resulting from injuries and toxicity/poisoning among opioid users with chronic noncancer pain. A population-based cohort of 13,127 adults, who have participated in the Danish Health Interview Surveys in 2000 or 2005 and have been followed up prospectively by registers until the end of 2011, were classified according to the absence or presence of chronic pain (ie, pain lasting ≥6 months) and long-term or short-term opioid use (individuals using at least 1 prescription per month for 6 months in the previous year and at least 1 prescription in the previous year, respectively). The risk of all-cause mortality was 1.72 (95% confidence interval [CI]=1.23-2.41) times higher among long-term opioid users than among individuals without chronic pain. The risk of death was lower, but still significantly higher in short-term (1.36, 95% CI=1.07-1.72) and non-opioid users with chronic pain (1.39, 95% CI=1.22-1.59) than in the background population. There was no statistically significant association between long-term opioid use and cardiovascular and cancer mortality. No deaths among opioid users were caused by accidents or suicides, although opioid users had higher risks of injuries and toxicity/poisoning resulting in hospital inpatient admissions than individuals without chronic pain. The risk of all-cause mortality was significantly higher among long-term opioid users, but no obvious associations between long-term opioid use and cause-specific mortality were observed. However, opioid use increased the risk of injuries and toxicity/poisoning resulting in hospital inpatient admissions.

KEY WORDS: Analgesics • Opioids • Pain • Mortality • Hospitalization • Suicide • Longitudinal studies

STRESZCZENIE: Celem badania było określenie ryzyka zgonu, rozwoju nowotworu albo przyjęcia do szpitala z powodu obrażeń lub zatruc wśród osób stosujących opioidy z powodu nienowotworowego bólu przewlekłego. Kohortę populacyjną 13 127 osób dorosłych, które brały udział w *Danish Health Interview Surveys* w roku 2000 lub 2005 obserwowano prospektywnie z użyciem rejestrów aż do końca 2011 roku i klasyfikowano ze względu na obecność lub brak bólu przewlekłego (tzn. bólu utrzymującego się przez co najmniej 6 miesięcy) a także ze

względem na długo- lub krótkotrwałe stosowanie opioidów (odpowiednio co najmniej jedna recepta na miesiąc przez 6 miesięcy w poprzednim roku oraz co najmniej 1 recepta w poprzednim roku). Ryzyko umieralności ze wszystkich przyczyn było większe wśród osób stosujących długotrwałe opioidy w porównaniu z osobami nieodczuwającymi bólu przewlekłego (1,72; 95% przedział ufności (CI)=1,23–2,41). Ryzyko śmierci było mniejsze, ale nadal istotnie zwiększone u osób stosujących opioidy krótkotrwałe (1,36; 95% CI=1,07–1,72) oraz u osób z bólem przewlekłym, które nie stosowały opioidów (1,39; 95% CI=1,22–1,59) w porównaniu z populacją odniesienia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie powiązań pomiędzy długotrwałym stosowaniem opioidów a umieralnością z powodu chorób układu krążenia lub nowotworów. W grupie osób przyjmujących opioidy nie odnotowano zgonów z powodu wypadków lub samobójstw, ale osoby te miały większe ryzyko wystąpienia obrażeń lub zatruc wymagających przyjęcia do szpitala w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego. Ryzyko umieralności ze wszystkich przyczyn było istotnie większe wśród osób długotrwałe przyjmujących opioidy, ale nie zaobserwowano oczywistych związków między takim leczeniem a umieralnością z powodu określonych przyczyn. Stosowanie opioidów zwiększało jednak ryzyko obrażeń i zatruc skutkujących przyjęciem do szpitala.

SŁOWA KLUCZE: Leki przeciwbólowe • Opioidy • Ból • Umieralność • Hospitalizacja • Samobójstwo • Badania o długim okresie obserwacji

WSTĘP

W minionych dwóch dekadach zaobserwowano w krajach zachodnich wyraźne zwiększenie ilości opioidów przepisywanych z powodu nienowotworowego bólu przewlekłego, pomimo braku przekonujących danych świadczących o tym, że opioidy skutecznie zmniejszają u tych osób ból, poprawiają funkcjonowanie lub jakość życia [14]. Dane epidemiologiczne zebrane w Stanach Zjednoczonych i w Danii wskazują, że 3-5% populacji przyjmuje regularnie opioidy w celu leczenia bólu przewlekłego [11, 23, 36]. Szeroko rozpowszechnione przepisywanie opioidów z powodu nienowotworowego bólu przewlekłego budzi obawy o długoterminowe działania niepożądane wynikające z zaburzeń czynności układu wewnętrzwydzielniczego i odpornościowego, wypadków związanych z przedawkowaniem opioidów, uzależnienia od opioidów lub ich niewłaściwego wykorzystania [2, 6, 12]. Wobec tych potencjalnie poważnych następstw używania opioidów badano również przyczyny zgonów. W Stanach Zjednoczonych liczba zrealizowanych recept na opioidy podwoiła się w latach 1999-2010 (ze 120 do 210 milionów), a roczna liczba zgonów związanych z przedawkowaniem opioidów zwiększyła się poczwórnie (z 4030 do 16 651) [5]. Liczby te ujawniają niekwestionowany równoległy wzrost spożycia opioidów na receptę i zgonów związanych z używaniem tych leków.

W wielu badaniach skupiano się na zgonach ogólnie związanych z używaniem opioidów, wykorzystując do tego rejestry krajowe (regionalne lub stanowe) i badania pośmiertne. Wnioski dotyczące powiązania przepisywanych na receptę opioidów z ryzykiem przedawkowania wywodzą się z retrospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną i z badań epidemiologicznych, w których pewną rolę odgrywać mogły błąd doboru próby i błąd ekologiczny (tzn. wnioskowanie na temat poszczególnych osób na podstawie danych pochodzących z analiz grupowych – uwaga tłum.) [24, 27]. Przeprowa-

dzono duże epidemiologiczne badanie kohortowe, w którym oceniono związek stosowania opioidów przepisywanych na receptę z powodów medycznych z ich przedawkowywaniem u osób z przewlekłym bólem nienowotworowym; w badaniu tym wykazano zwiększone ryzyko przedawkowania u pacjentów otrzymujących duże dawki opioidów na receptę [9]. Z drugiej strony, zgony związane ze stosowaniem opioidów w kohorcie populacyjnej pacjentów z nienowotworowym bólem przewlekłym zostały zidentyfikowane wyłącznie w jednym wcześniejszym badaniu przeprowadzonym przez naszą grupę [33].

W związku z tym celem bieżącego populacyjnego badania kohortowego było sprawdzenie związku między umieralnością a długo- lub krótkotrwałym stosowaniem opioidów wśród pacjentów z nienowotworowym bólem przewlekłym. Naszym dążeniem było również ustalenie ryzyka wystąpienia nowotworu lub przyjęcia do szpitala z powodu obrażeń lub zatruc wśród osób przyjmujących opioidy z powodu nienowotworowego bólu przewlekłego.

METODY

Informacje uzyskane w bieżącym prospektywnym badaniu kwestionariuszowym pochodzą z zebranych łącznie danych z badań kwestionariuszowych *Danish Health and Morbidity* przeprowadzonych w latach 2000 i 2005 [8, 10], które z kolei połączono z oficjalnymi duńskimi danymi statystycznymi dotyczącymi opieki zdrowotnej oraz z danymi pochodzącymi z rejestrów społeczno-ekonomicznych. Badanie kwestionariuszowe zostało zaakceptowane przez duńską agencję ochrony danych osobowych.

Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone w 2000 roku objęło losową próbę 16 684 osób, stratyfikowaną względem miejsca zamieszkania (okręg). Próbę tę uzupełniono próbą

z okręgu Frederiksborg (n=612). W sumie zatem całkowita liczba osób, które wzięły udział w badaniu przeprowadzonym w 2000 roku to 17 296 obywateli duńskich. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone w 2005 roku objęło losową próbę 10 916 obywateli duńskich, stratyfikowaną względem miejsca zamieszkania (region). Te dwie próby wylosowano spośród osób dorosłych (tzn. w wieku co najmniej 16 lat) w populacji duńskiej, (w tym osób przebywających w instytucjach) za pomocą duńskiego systemu rejestracji obywateli (każdy obywatel ma przypisany niepowtarzalny numer rejestracyjny) [30]. Ten sam system wykorzystano również do uzyskania danych na temat śmierci lub przeżycia oraz daty potencjalnego zgonu. Przedziały obserwacji obliczono, biorąc pod uwagę okres od daty udzielenia informacji do zgonu, emigracji lub do 31 grudnia 2011 roku (zakończenie okresu obserwacji).

Wszystkie wybrane osoby otrzymały list, w którym wyjaśniono cel badania kwestionariuszowego i podkreślono dobrowolność udziału. Dane były zbierane w domach respondentów poprzez wywiad przeprowadzany osobiście i samodzielne wypełnienie kwestionariusza. Szczegóły techniczne badania kwestionariuszowego opisano w innej pracy [10].

Respondentów z bólem przewlekłym identyfikowano na podstawie pytania „Czy odczuwa Pan/Pani ból przewlekły/długotrwały, który utrzymuje się przez 6 miesięcy lub dłużej?” W obu rejestrach pytanie dotyczące bólu przewlekłego zadawano w kwestionariuszu wypełnianym przez respondenta. Dane na temat opioidów wydanych na receptę poszczególnym osobom uzyskano z Duńskiego Narodowego Rejestru Recept [22]. Opioidy klasyfikowano następnie według systemu klasyfikacji ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*), używając następujących kodów: N02A, N02BE51, N02BA51 oraz R05DA04. Za osoby stosujące opioidy długotrwale uznano uczestników badania, którym w ciągu minionego roku przepisano opioidy co najmniej raz w miesiącu przez 6 miesięcy. Osoby stosujące opioidy krótkotrwale to osoby, które w ciągu minionego roku wykorzystały co najmniej jedną receptę na opioid (i nie spełniały kryterium osoby stosującej opioidy długotrwale). Definicje zostały zasugerowane przez Duński Urząd Nadzoru nad Zdrowiem i Lekami. Datę zgonu i przyczynę wyjściową zgonu uzyskiwano z Duńskiego Rejestru Przyczyn Zgonów [19]. Ponadto wykorzystano klasyfikację ICD-10 do zidentyfikowania zgonów spowodowanych np. nowotworem złośliwym (kody C00-D09), chorobą układu krążenia (I00-I99), samobójstwem (kody X60-X84 i Y870) oraz chorobami układu oddechowego (J00-J99). Informacje o przypadkach nowotworów (kody C00-D09) uzyskano ponadto z Duńskiego Narodowego Rejestru Pacjentów [26]. Rejestr ten wykorzystano również do uzyskania danych na temat przyjęć do szpitala spowodowanych następującymi kategoriami: (1) uraz, zatrucie lub inne określone następstwa przyczyn zewnętrznych (kody S00-T75) a także (2) zatrucie narkotykiem, lekiem lub inną substancją biologiczną (kody T36-T50). Wszyscy pacjenci przyjmowani do szpitali w Danii są rejestrowani w Duńskim Narodowym Rejestrze Pacjentów.

Do uwzględnienia wpływu chorób współistniejących wykorzystano 17-elementowy *Charlson Comorbidity Index* [7]. Do zidentyfikowania głównego rozpoznania we wszystkich kartach informacyjnych ze szpitali w okresie roku poprzedzającego badanie kwestionariuszowe wykorzystano również Duński Narodowy Rejestr Pacjentów [26].

Wyszkolenie respondentów określono na podstawie rejestru wykształcenia populacji [21]. Wykształcenie sklasyfikowano w trzech kategoriach: podstawowe, średnie lub zawodowe oraz wyższe.

Fakt palenia papierosów ustalono poprzez pytanie, czy respondent pali papierosy. Osoby, które potwierdziły, że palą codziennie, pytano, ile papierosów wypalają przeciętnie w ciągu dnia. W ten sposób sklasyfikowano badanych ze względu na sposób palenia papierosów jako: osoby palące dużo (15 lub więcej papierosów dziennie); osoby palące codziennie (1-14 papierosów dziennie), osoby palące okazjonalnie oraz osoby niepalące.

Ilość wypijanego alkoholu oceniono za pomocą pytania odnoszącego się swoiście do napojów: „Ile porcji alkoholu wypija Pan/Pani zwykle dziennie w ciągu tygodnia?” Ilość alkoholu wyrażano następnie jako liczbę standardowych porcji (tzn. 12 g lub 15 ml czystego alkoholu). Zgodnie z definicją Duńskiej Narodowej Rady Zdrowia górną granicę rozsądnego picia alkoholu stanowi 21 porcji tygodniowo u mężczyzn i 14 porcji tygodniowo u kobiet; duże spożycie alkoholu definiowano jako spożycie ponad tę miarę.

Masę ciała i wzrost zgłaszane samodzielnie przez respondentów wykorzystano do obliczenia wskaźnika masy ciała (BMI) (masa ciała w kg podzielona przez kwadrat wzrostu wyrażonego w metrach).

W analizach statystycznych wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coksa do oceny ryzyka odpowiednio zgonu, rozwoju nowotworu oraz przyjęcia do szpitala (z powodu obrażeń, zatrucia oraz innych określonych przyczyn zewnętrznych albo zatrucia narkotykami, lekami lub substancjami biologicznymi) w zależności od stosowania opioidów, po skorygowaniu względem wieku, płci, wykształcenia, zamieszkiwania razem z inną osobą lub samotnie, palenia papierosów, picia alkoholu, BMI i punktacji w *Charlson Comorbidity Index*. Wiek wykorzystano jako skalę czasu, w której potraktowano wiek w chwili przeprowadzania wywiadu jako czas opóźnionego wejścia do badania. Wyniki przedstawiono jako ilorazy hazardów (HR) z 95% przedziałami ufności (CI). Założenie o proporcjonalności hazardów sprawdzono również graficznie.

WYNIKI

Ogółem 10 650 uczestników badanych w 2000 roku i 5442 badanych w 2005 uczestniczyło zarówno w wywiadzie przeprowadzanym osobiście jak i w udzieleniu odpowiedzi na

Tabela 1. Charakterystyka badanej populacji

	Pacjenci z bólem przewlekłym			Osoby bez bólu przewlekłego	Wszyscy badani
	Stosujący opioidy długotrwanie	Stosujący opioidy krótkotrwanie	Niestosujący opioidów		
Płeć					
Mężczyźni	1,1	2,3	13,4	83,3	100,0
Kobiety	1,4	3,4	17,2	78,0	100,0
Wiek, lata					
16-24	0,1	0,5	9,3	90,1	100,0
25-44	0,5	1,9	12,0	85,7	100,0
45-64	1,9	3,6	18,1	76,4	100,0
≥ 65	2,6	5,3	21,9	70,3	100,0
Wykształcenie					
Podstawowe	2,2	3,7	18,1	76,1	100,0
Średnie lub zawodowe	0,9	2,6	14,4	82,1	100,0
Wyższe	0,5	1,8	12,3	85,4	100,0

Dane przedstawiono w procentach

temat bólu przewlekłego. Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone w 2005 roku objęło zarówno osoby uczestniczące w badaniu z roku 2000, jak i nową próbę dorosłych obywateli Danii. W związku z tym wykluczono z analizy osoby z 2005 roku, które uczestniczyły również w badaniu kwestionariuszowym w 2000 roku - oznaczało to, że wśród badanych w 2005 roku do udziału w analizie nadawało się 3145 osób. Z badania wykluczono respondentów, którzy zgłosili fakt rozpoznania u nich nowotworu lub u których rozpoznanie nowotworu (wszystkich nowotworów złośliwych z wyjątkiem innych niż czerniak nowotworów skóry: ICD-10 C00-D09 z wyjątkiem C44) zarejestrowano w Duńskim Narodowym Rejestrze Pacjentów [26] przed momentem rozpoczęcia badania (n=668). W związku z tym ostateczna populacja, którą analizowano w bieżącym badaniu liczyła 13 127 osób. Populację tę podzielono na cztery podgrupy w zależności od danych uzyskanych na podstawie kwestionariusza i rejestrów: osoby stosujące długotrwanie opioidy i cierpiące na ból przewlekły (n=167), osoby stosujące krótkotrwanie opioidy i cierpiące na ból przewlekły (n=375), osoby z bólem przewlekłym nie stosujące opioidów (n=2015), a także osoby, które nie stosują opioidów i nie odczuwają bólu przewlekłego (n=10 570).

Podstawowe zmienne charakteryzujące badaną populację przedstawiono w tabeli 1. Odsetek osób stosujących długo- lub krótkotrwanie opioidy zwiększał się wraz z wiekiem. Ponadto odsetek osób z bólem przewlekłym, które nie stosowały opioidów również zwiększał się z wiekiem. Częstość występowania bólu przewlekłego była większa wśród kobiet (22,0%) niż u mężczyzn (16,7%).

Ryzyko zgonu było większe (1,72; 95% CI=1,23-2,41) wśród osób stosujących długotrwanie opioidy w porównaniu z osobami nieodczuwającymi bólu przewlekłego (Tab. 2). Nie stwierdzono różnicy w ryzyku zgonu pomiędzy osobami stosującym opioidy krótkotrwanie i osobami nie stosującymi opioidów mimo bólu przewlekłego; w obu tych grupach ryzyko zgonu było jednak większe niż wśród osób bez bólu przewlekłego.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie powiązań między długotrwałym stosowaniem opioidów a umieralnością z powodu chorób układu krążenia lub nowotworów (Tab. 3). Wyniki wskazują jednak, że ryzyko zgonu z innych przyczyn było znacząco większe wśród osób stosujących długotrwanie opioidy w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego (HR=2,41; 95% CI=1,57-3,71) (Tab. 3). Ogólnie w grupie badanej stwierdzono 23 zgony z innych przyczyn. Osiem z nich wynikało z przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub nieokreślonego przewlekłego zapalenia oskrzeli. Przyczyny pozostałych 15 zgonów były zróżnicowane i obejmowały np. alkoholową marskość wątroby (2 zgony) i cukrzycę (2 zgony). Żaden zgon wśród osób stosujących długotrwanie opioidy nie został przypisany samobójstwu. Stwierdzano 0,1 przypadku samobójstwa na 1000 osobo-lat zarówno wśród osób bez bólu przewlekłego jak i u osób z bólem przewlekłym, które nie stosują opioidów (lub 1 samobójstwo na 10 000 osobo-lat).

Ze względu na małą liczbę przypadków nie było możliwe dokonanie korekty względem potencjalnych czynników zakłócających w tych modelach. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego nie było zwiększone wśród osób stosujących długotrwanie opioidy w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego (Tab. 4). Osoby stosujące długotrwanie opioidy cechowały się jednak znacząco większym ryzykiem obrażeń lub zatruc skutkujących przyjęciem do szpitala w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego (skorygowany względem wieku HR=2,51; 95% CI=1,81-3,47). Związek ten pozostawał stabilny nawet po uwzględnieniu potencjalnych czynników zakłócających (HR po korekcie wieloczynnikowej=2,37; 95% CI=1,68-3,34). Także osoby stosujące krótkotrwanie opioidy cechowały się większym ryzykiem obrażeń lub zatruc skutkujących przyjęciem do szpitala w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego (Tab. 4). Ponadto, jak pokazano to w tabeli 4, osoby stosujące długotrwanie opioidy były obciążone czterokrotnie większym ryzykiem zatrucia narkotykiem, lekiem lub substancją biologiczną w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego. Osoby odczuwające ból przewlekły, ale nie stosujące opioidów, nie miały zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego lub zatrucia narkotykiem,

Tabela 2. Liczba zgonów, współczynniki zgonów (na 1000 osobo-lat) oraz iloraz hazardów (HR) umieralności ze wszystkich przyczyn w zależności od występowania bólu przewlekłego i stosowania opioidów

	Pacjenci z bólem przewlekłym			Osoby bez bólu przewlekłego	Wartość P
	Stosujący opioidy długotrwałe	Stosujący opioidy krótkotrwałe	Niestosujący opioidów		
Liczba pacjentów	167	375	2015	10570	
Osoba-łata obserwacji	1456	3428	19102	104679	
Liczba zgonów	47	76	303	769	
Współczynnik zgonów (na 1000 osobo-lat)	32	22	16	7	
HR skorygowany względem wieku (95% CI)	1,77 (1,32-2,39)	1,36 (1,07-1,72)	1,39 (1,22-1,59)	1	<0,01
HR skorygowany wieloczynnikowo (95% CI) ^a	1,72 (1,23-2,41)	1,22 (0,93-1,59)	1,28 (1,10-1,49)	1	<0,01

CI – przedział ufności (*confidence interval*)
^a Skorygowany względem wieku, płci, wykształcenia, zamieszkiwania z inną osobą lub samotnie, palenia papierosów, zwiększonego spożycia alkoholu, wskaźnika masy ciała oraz wskaźnika *Charlton Comorbidity Index*.

Tabela 3. Liczba zgonów, współczynniki zgonów (na 1000 osobo-lat) oraz iloraz hazardów (HR) umieralności w przebiegu chorób układu krążenia, nowotworów oraz innych przyczyn zgonów w zależności od występowania bólu przewlekłego i stosowania opioidów

	Pacjenci z bólem przewlekłym			Osoby bez bólu przewlekłego	Wartość P
	Stosujący opioidy długotrwałe	Stosujący opioidy krótkotrwałe	Niestosujący opioidów		
Umieralność z powodu chorób układu krążenia					
Liczba zgonów	12	21	93	251	0,27
Współczynnik zgonów (na 1000 osobo-lat)	8	6	5	2	
HR skorygowany względem wieku (95% CI)	1,26 (0,70-2,25)	1,04 (0,67-1,63)	1,26 (0,99-1,60)	1	
Umieralność z powodu chorób nowotworowych					
Liczba zgonów	12	20	85	250	0,11
Współczynnik zgonów (na 1000 osobo-lat)	8	6	4	2	
HR skorygowany względem wieku (95% CI)	1,63 (0,91-2,92)	1,28 (0,81-2,03)	1,26 (0,98-1,61)	1	
Umieralność z powodu innych chorób					
Liczba zgonów	23	35	125	268	<0,01
Współczynnik zgonów (na 1000 osobo-lat)	16	10	7	3	
HR skorygowany względem wieku (95% CI)	2,41 (1,57-3,71)	1,74 (1,22-2,49)	1,65 (1,33-2,05)	1	

CI – przedział ufności (*confidence interval*)

lekiem albo substancją biologiczną, ale miały nieznacznie zwiększone ryzyko urazu, zatrucia oraz wystąpienia określonych następstw zewnętrznych przyczyn zachorowania w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego (Tab. 4).

OMÓWIENIE

Związek występowania przedawkowania opioidów ze zwiększonym przepisywaniem tych leków z powodu nienowotworowego bólu przewlekłego jest dobrze znany [29]; sugerowano jednak, że przedawkowania występują głównie u osób, które uzyskują opioidy ze źródeł niezwiązanych z ochroną zdrowia [18]. Jest oczywiste, że zgon związany z opioidami może wynikać z rozmaitych przyczyn innych niż przedawkowanie, np. z zaburzeń czynności układu wydzielania wewnętrznego lub odpornościowego, osteoporozy, dysforii, zakażeń, nowotworów, wypadków wynikających z upośledzenia funkcjonowania poznawczego, a także z uzależnienia. We wcześniejszym badaniu skupionym na przedawkowywaniu opioidów u osób otrzymujących te leki z powodu bólu przewlekłego stwierdzono tendencję do zwiększania ryzyka zgonu związanego

z opioidami w przypadku otrzymywania dużych dawek opioidów [9]. Należy również podkreślić, że sam ból przewlekły może wpływać na układ odpornościowy [1].

Nasze badanie dostarcza pierwszych danych naukowych wskazujących na bezpośrednie powiązanie przepisywanych legalnie opioidów z ryzykiem zgonów odnoszących się do krótko- i długotrwałego stosowania opioidów u pacjentów z nienowotworowym bólem przewlekłym. W związek ten, poprzez uwzględnienie osób z bólem przewlekłym stosujących opioidy krótko- lub długotrwałe w porównaniu z osobami z bólem przewlekłym niestosujących opioidów, może być zaangażowanych wiele innych przyczyn zgonów spowodowanych przez opioidy. Wykazaliśmy, że ryzyko zgonu było większe wśród osób przyjmujących długotrwałe opioidy w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego (Tab. 2) oraz, że ryzyko może być związane z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub z innymi przewlekłymi chorobami. Niektóre z tych zdarzeń mogły jednak dotyczyć osób pozostających w opiece paliatywnej z powodu końcowych stadiów przewlekłych chorób nienowotworowych. W związku z tym w tych przypadkach nie jest możliwe określe-

Tabela 4. Liczba przypadków nowotworów oraz liczba przyjęć do szpitala z powodu obrażeń lub zatruc, współczynniki tych zdarzeń (na 1000 osobo-lat) oraz ilorazy hazardów (HR) tych zdarzeń w zależności od występowania bólu przewlekłego i stosowania opioidów

	Pacjenci z bólem przewlekłym			Osoby bez bólu przewlekłego	Wartość P
	Stosujący opioidy długotrwałe	Stosujący opioidy krótkotrwałe	Niestosujący opioidów		
Liczba pacjentów	167	375	2015	10569	
Nowotwory					
Liczba osobo-lat obserwacji	1426	3300	18676	102963	
Liczba przypadków	14	35	155	552	
Współczynnik (na 1000 osobo-lat)	10	11	8	5	
HR skorygowany względem wieku (95% CI)	1,02 (0,60-1,73)	1,21 (0,86-1,71)	1,15 (0,96-1,37)	1	0,38
HR skorygowany wieloczynnikowo (95% CI)a	1,03 (0,61-1,77)	1,27 (0,90-1,79)	1,21 (0,93-1,35)	1	0,42
Urazy, zatrucia oraz określone inne następstwa przyczyn zewnętrznych					
Liczba osobo-lat obserwacji	1273	3137	17915	100192	
Liczba przypadków	39	73	256	915	
Współczynnik (na 1000 osobo-lat)	31	23	14	9	
HR skorygowany względem wieku (95% CI)	2,51 (1,81-3,47)	2,00 (1,57-2,55)	1,40 (1,22-1,61)	1	<0,01
HR skorygowany wieloczynnikowo (95% CI)a	2,37 (1,68-3,34)	1,99 (1,55-2,56)	1,36 (1,17-1,57)	1	<0,01
Zatrucia narkotykami, lekami i substancjami biologicznymi					
Liczba osobo-lat obserwacji	1415	3399	19002	104384	
Liczba przypadków	10	12	35	127	
Współczynnik (na 1000 osobo-lat)	7	4	2	1	
HR skorygowany względem wieku (95% CI)	5,32 (2,75-10,28)	2,63 (1,44-4,80)	1,46 (1,00-2,13)	1	<0,01
HR skorygowany wieloczynnikowo (95% CI)a	4,23 (2,17-8,28)	2,15 (1,17-3,98)	1,33 (0,90-1,98)	1	<0,01

CI – przedział ufności (*confidence interval*)a Skorygowany względem wieku, płci, wykształcenia, zamieszkiwania z inną osobą lub samotnie, palenia papierosów, zwiększonego spożycia alkoholu, wskaźnika masy ciała oraz wskaźnika *Charlton Comorbidity Index*.

nie, czy opioidy odgrywały rolę w przyspieszeniu zgonu, a jeżeli tak - to jaki był potencjalny stosunek korzyści do ryzyka w zakresie wyników leczenia. Niemniej jednak warto zauważyć, że w bieżącym badaniu nie odnotowano samobójstw. Samobójstwa wiązano w sposób spójny z przewlekłym bólem, a to ze względu na cierpienie i dużą częstość występowania depresji; pytanie, czy stosowanie opioidów jest swoście związane z samobójstwami, pozostaje otwarte [27, 35]. Należy zauważyć, że liczba osób stosujących opioidy długotrwałe była w bieżącym badaniu zbyt mała, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski, i że nie było różnicy pomiędzy osobami bez bólu przewlekłego i osobami z bólem przewlekłym niestosującymi opioidów w zakresie liczby samobójstw.

Badania na liniach komórkowych i na modelach zwierzęcych wskazują, że opioidy mogą wpływać na wzrost guzów nowotworowych [15, 16, 17, 25, 32]. Przeprowadzono niewiele badań epidemiologicznych na temat wpływu opioidów na ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego i na rokowanie w chorobie nowotworowej. W niedawnym badaniu, w którym wzięło udział około 2000 pacjentek z rakiem sutka, stwierdzono występowanie polimorfizmu w genie kodującym receptor opioidowy typu μ (MOR), który wiąże się ze zmniejszoną reakcją na opioidy i koreluje z dłuższą przeżywalnością swoistą dla raka sutka [4]. Ponadto w badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworo-

wą stwierdzono, że osoby, które odczuwały nieuleczalny ból mimo ogólnoustrojowego stosowania opioidów i które otrzymywały w związku z tym morfinę dokanałowo, żyły dłużej niż osoby, które otrzymywały morfinę ogólnoustrojowo. Autorzy zaproponowali hipotezę, zgodnie z którą narażenie na morfinę podawaną ogólnoustrojowo sprzyjało wzrostowi nowotworu i postępowi choroby [34]. Na podstawie badań na zwierzętach wydaje się jednak prawdopodobne, że różne opioidy mają odmienne działanie immunosupresyjne [31]. Zgodnie z naszą wiedzą przeprowadzone przez nas badanie jest pierwszym, w którym w zamierzony sposób wykazano, że długotrwałe stosowanie opioidów nie zwiększa ryzyka rozwoju nowotworu (Tab. 4). Zgodnie z tym spostrzeżeniem w naszym badaniu nie wykazaliśmy również istotnego związku długotrwałego stosowania opioidów z umieralnością z powodu nowotworów (Tab. 3). Co więcej, w naszym badaniu nie wykazaliśmy również związku długotrwałego stosowania opioidów z umieralnością spowodowaną chorobami układu krążenia (Tab. 3). Kwestia ta wydawała się warta uwagi, ponieważ wskazywano wcześniej, że różne opioidy biorą udział w wydłużaniu odstępu QTc w EKG, który jest traktowany jako wskaźnik zaburzeń rytmu takich jak wielokształtny częstoskurcz komorowy [13, 28].

Wiadomo z wcześniejszych prac, że pacjenci z bólem przewlekłym są przyjmowani do szpitala częściej niż osoby z po-

populacji ogólnej [3, 20]. Wyniki bieżącego badania wskazują, że opioidy same w sobie mogą być istotnym czynnikiem związanym ze zwiększoną liczbą przyjęć do szpitala (z różnych powodów) w grupie osób z nienowotworowym bólem przewlekłym (Tab. 4).

Wykazaliśmy, że ryzyko obrażeń i zatruc skutkujących przyjęciem do szpitala było znacząco większe wśród osób przyjmujących krótko- lub długotrwale opioidy w porównaniu z osobami z bólem przewlekłym lub bez niego, ale nieprzyjmującymi opioidów. W amerykańskim raporcie rządowym stwierdzono, że liczba hospitalizacji wynikających z przedawkowania opioidów w stanie Waszyngton podwoiła się w latach 1995-2004 [38]. Nasze dane obejmują jednak przyjęcia do szpitala, które mogą dotyczyć zdarzeń powiązanych z opioidami ale innych niż przedawkowanie, np. poważnych działań niepożądanych i obrażeń.

Nasze badanie ma oczywiście ograniczenia. W innej pracy stwierdzono (podobnie jak w naszym badaniu), że ciężki ból przewlekły może wiązać się z umieralnością ze wszystkich przyczyn, nawet po uwzględnieniu czynników społeczno-demograficznych i obecności chorób przewlekłych skracających życie [37]. Chociaż nasze oszacowania uwzględniały kilka potencjalnych czynników zakłócających, nie można wykluczyć istnienia innych czynników, których nie wzięto pod uwagę. W szczególności niedoskonałe może być korygowanie względem chorób współistniejących z użyciem *Charlson Comorbidity Index*. Wiadomo dobrze, że osoby z bólem przewlekłym mają również większe prawdopodobieństwo innych schorzeń i problemów zdrowotnych nieuwzględnionych w tym indeksie, takich jak nadciśnienie tętnicze, astma czy uczulenia [23]. Co więcej, większość pacjentów może przyj-

mować opioidy w sposób zgodny z zaleconym na recepcie, ale niektórzy mogą uzyskiwać dodatkowe porcje opioidów ze źródeł pozamedycznych, inni mogą przyjmować dawki opioidów większe od przepisanych, a jeszcze inni mogą tych leków nie przyjmować lub zażywać je w dawce mniejszej niż przepisana. Ponadto choroba nowotworowa rozwija się w długim czasie i w związku z tym okres obserwacji bieżącego badania mógł być zbyt krótki.

Podsumowując: w przedstawionym populacyjnym badaniu kohortowym wykazano zwiększone ryzyko zgonu związane z długotrwałym stosowaniem opioidów i nieco mniejsze ryzyko zgonu związane z krótkotrwałym stosowaniem opioidów lub ze stanem bólu przewlekłego nieleczzonego opioidami. Co istotne, długotrwałe stosowanie opioidów nie wydawało się zwiększać ryzyka rozwoju nowotworu. Wyniki wskazują jednak, że ryzyko zgonu z innych przyczyn było większe wśród osób stosujących długotrwale opioidy w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego. Osoby stosujące opioidy długo- lub krótkotrwale cechowały się znacząco większym ryzykiem obrażeń lub zatruc skutkujących przyjęciem do szpitala w porównaniu z osobami bez bólu przewlekłego.

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Podziękowanie

Praca została wsparta finansowo grantem od Trygfonden.

Tłumaczył dr hab. n. med. Wojciech Turaj

Piśmiennictwo

- [1] Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 2013;111:80-8.
- [2] Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;349:1943-53.
- [3] Becker N, Bondegaard Thomsen A, Olsen AK, Sjøgren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997;73:393-400.
- [4] Bortsov AV, Millikan RC, Belfer I, Boortz-Marx RL, Arora H, McLean SA. I-Opioid receptor gene A118G polymorphism predicts survival in patients with breast cancer. *Anesthesiology* 2012;116:896-902.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Primary care and public health initiative: balancing pain management and prescription opioid abuse: educational module. Available at: <<http://www.cdc.gov/primarycare/materials/opioidabuse/>>. Accessed May 6, 2013.
- [6] Chapman CR, Lipschitz DL, Angst MS, Chou R, Denisco RC, Donaldson GW, Fine PG, Foley KM, Gallagher RM, Gilson AM, Haddox JD, Horn SD, Inturrisi CE, Jick SS, Lipman AG, Loeser JD, Noble M, Porter L, Rowbotham MC, Schoelles KM, Turk DC, Volinn E, Von Korff MR, Webster LR, Weisner CM. Opioid pharmacotherapy for chronic non-cancer pain in the United States: a research guideline for developing an evidence-base. *J Pain* 2010;11:807-29.
- [7] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- [8] Davidsen M, Kjoller M, Helweg-Larsen K. The Danish National Cohort Study (DANCOS). *Scand J Public Health* 2011;39:S131-5.
- [9] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:85-92.
- [10] Ekholm O, Hesse U, Davidsen M, Kjoller M. The study design and characteristics of the Danish National Health Interview Surveys. *Scand J Public Health* 2009;37:758-65.
- [11] Eriksen J, Jensen MK, Sjøgren P, Ekholm O, Rasmussen NK. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003;106:221-8.
- [12] Eriksen J, Sjøgren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain* 2006;125:172-9.
- [13] Fanoe S, Jensen GB, Sjøgren P, Korsgaard MP, Grunnet M. Oxycodone is associated with dose-dependent QTc prolongation in patients and low-affinity inhibiting of hERG activity in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:172-9.
- [14] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *Can Med Assoc J* 2006;174:1589-94.
- [15] Gach K, Szemraj J, Wyrebska A, Janecka A. The influence of opioids

- on matrix metalloproteinase-2 and -9 secretion and mRNA levels in MCF-7 breast cancer cell line. *Mol Biol Rep* 2011;38:1231-6.
- [16] Gach K, Wyrebska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011;384:221-30.
- [17] Gach K, Wyrebska A, Szemraj J, Janecka A. The influence of opioid peptides on matrix metalloproteinase-9 and urokinase plasminogen activator expression in three cancer cell lines. *Mol Biol (Mosk)* 2012;46:894-9.
- [18] Hall AJ, Logan JE, Toblin RL, Kaplan JA, Kraner JC, Bixler D, Crosby AE, Paulozzi LJ. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. *JAMA* 2008;300:2613-20.
- [19] Helweg-Larsen K. The Danish Register of Causes of Death. *Scand J Public Health* 2011;39:S26-9.
- [20] Jensen MK, Thomsen AB, Højsted J. 10-Year follow-up of chronic nonmalignant pain patients: opioid use, health related quality of life and health care utilization. *Eur J Pain* 2006;10:423-33.
- [21] Jensen VM, Rasmussen AW. Danish Education Registers. *Scand J Public Health* 2011;39:S91-4.
- [22] Kildemoes HW, Sørensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health* 2011;39:S38-41.
- [23] Kurita GP, Sjøgren P, Juel K, Højsted J, Ekholm O. The burden of chronic pain: a cross-sectional survey focussing on diseases, immigration, and opioid use. *Pain* 2012;153:2332-8.
- [24] Lanier WA, Johnson EM, Rolfs RT, Friedrichs MD, Grey TC. Risk factors for prescription opioid-related death, Utah, 2008-2009. *Pain Med.* 2012;13:1580-9.
- [25] Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The μ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology* 2012;116:940-5.
- [26] Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health* 2011;39:S30-3.
- [27] Madadi P, Hildebrandt D, Lauwers AE, Koren G. Characteristics of opioid-users whose death was related to opioid-toxicity: a population-based study in Ontario, Canada. *PLoS One* 2013;8:1-6.
- [28] Pani PP, Trogu E, Maremmani I, Pacini M. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008939.
- [29] Paulozzi LJ, Ryan GW. Opioid analgesics and rates of fatal drug poisoning in the United States. *Am J Prev Med* 2006;31:506-11.
- [30] Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39:S22-5.
- [31] Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med* 2006;20:S9-S15.
- [32] Singleton PA, Moss J. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis. *Future Oncol* 2010;6:1237-42.
- [33] Sjøgren P, Grønbaek M, Peuckmann V, Ekholm E. A population-based study on chronic pain: the role of opioids. *Clin J Pain* 2010;26:763-9.
- [34] Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, Buchser E, Català E, Bryce DA, Coyne PJ, Pool GE, Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;120:4040-9.
- [35] Stenager E, Christiansen E, Handberg G, Jensen B. Suicide attempts in chronic pain patients. A register-based study. *Scand J Pain* 2014;5:4-7.
- [36] Toblin RL, Mack KA, Perveen G, Paulozzi LJ. A population-based survey of chronic pain and its treatment with prescription drugs. *PAIN* 2011;152:1249-55.
- [37] Torrance N, Elliot AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain* 2010;14:380-6.
- [38] Washington State Department of Health. The health of Washington State, 2007. Olympia, WA: Washington State Department of Health; 2007.

Reprinted with permission of IASP

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Geana Paula Kurita
Section of Palliative Medicine, Department 4111 -
Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark
tel. +45 3545 4797, fax +45 3545 7157
e-mail: geana@rh.regionh.dk

Tabele/Tables: 4

Ryciny/Figures:—

Pozycje piśmiennictwa/References: 38